

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-168056

(43)Date of publication of application : 23.06.1998

(51)Int.Cl.

C07C405/00  
// A61K 31/557

(21)Application number : 08-328283

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD  
SATOU FUMIE

(22)Date of filing : 09.12.1996

(72)Inventor : SATOU FUMIE  
KAMEO KAZUYA  
TANAMI TOORU  
TANAKA HIDEO  
SHIMAZAKI YOICHI  
ONO NAOYA

## (54) PROSTAGLANDIN E1 ANALOGUE

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject compound showing smaller side effects than the conventional ones, potent and highly lasting anti-ulcer effects, and useful as a medicine by providing a triple bond and phenoxy group or the like each at a specific site.

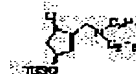
**SOLUTION:** This compound is shown by formula I [A is ethylene, vinylene or the like; R is a group shown by formula II (R1 is a 1-4C alkyl or the like) or the like; and (n) is 0 or 1], e.g. 2-decarboxy-2-hydroxymethyl-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranol-13,14-didehydro-PGE1. The compound shown by formula I is obtained by the following steps: (1) a compound shown by formula III (TBS is t-butyldimethylsilyl) is reacted with approximately 0.8 to 2.0 equivalents of an organoaluminum compound in an inert solvent at approximately -10 to 30° C to produce a compound shown by formula IV, (2) the compound shown by formula IV is reacted with approximately 0.5 to 4 equivalents of a compound shown by formula V (R5 is the same as R, or the like) in the presence of approximately 0.55 to 2 equivalents of a free radical generator and free radical reducing agent in an inert solvent at approximately -78 to 100° C to produce a compound shown by formula VI, and (3) the TBS group as a protective group for the OH group in the compound shown by formula VI is deprotected.



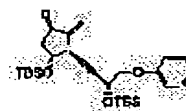
I



II



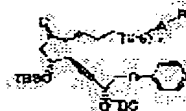
III



IV



V



VI

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

02.12.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or

application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-168056

(43) 公開日 平成10年(1998) 6月23日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

C 0 7 C 405/00

// A 6 1 K 31/557

識別記号

5 0 4

A C L

F I

C 0 7 C 405/00

A 6 1 K 31/557

5 0 4 J

A C L

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 17 頁)

(21) 出願番号

特願平8-328283

(22) 出願日

平成 8 年(1996)12月 9 日

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号

(71) 出願人 000172282

佐藤 史衛

神奈川県藤沢市鵠沼東 3 - 1 - 219

(72) 発明者 佐藤 史衛

神奈川県藤沢市鵠沼東 3 - 1 - 219

(72) 発明者 亀尾 一弥

東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

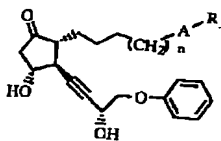
(54) 【発明の名称】 プロスタグランジンE<sub>1</sub>類縁体

(57) 【要約】

【目的】 副作用が少なく、かつ強力で持続性に優れた抗潰瘍作用を有する新規なPGE<sub>1</sub>類縁体を提供する。

【構成】 式

【化1】



( I )

【式中、Aはエチレン基、ビニレン基またはエチニレン基を示し、Rは式

【化2】



【式中、R<sub>1</sub>はアルキル基またはシクロアルキル基を示す。）で表される基または、式

【化3】



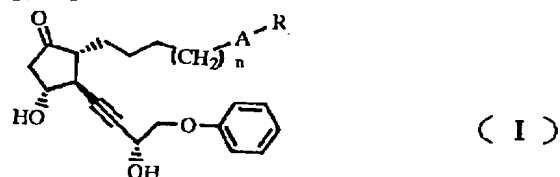
( I a )

(式中、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は同一または異なって、水素原子またはアルキル基を示し、R<sub>4</sub>はアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、シクロアルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アシルオキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、ニトロ基またはアセチルアミノ基を示す。)で表される基を示し、nは0または1を示す。)で表されるプロスタグランジンE<sub>1</sub>類縁体。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】 式

## 【化 1】



【式中、Aはエチレン基、ビニレン基またはエチニレン基を示し、Rは式

## 【化 2】



(式中、R<sub>1</sub>は炭素原子数 1～4 個のアルキル基または炭素原子数 3～8 個のシクロアルキル基を示す。) で表される基または、式

## 【化 3】



(式中、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は同一または異なって、水素原子または炭素原子数 1～4 個のアルキル基を示し、R<sub>4</sub>は炭素原子数 1～4 個のアルキル基、炭素原子数 3～8 個のシクロアルキル基、炭素原子数 1～4 個のアルコキシ基、炭素原子数 3～8 個のシクロアルコキシ基、ヒドロキシ基、炭素原子数 1～4 個のヒドロキシアルキル基、炭素原子数 2～8 個のアシルオキシ基、炭素原子数 1～4 個のアルキルチオ基、炭素原子数 1～4 個のアルキルスルフィニル基、ニトロ基またはアセチルアミノ基を示す。) で表される基を示し、nは0または1を示す。) で表されるプロスタグランジンE<sub>1</sub>類縁体。

【請求項 2】 式 (I) において、Aがビニレン基またはエチニレン基であり、Rが式 (Ia) の基であり、nが1である請求項 1 記載のプロスタグランジンE<sub>1</sub>類縁体。

【請求項 3】 式 (I) において、Aがビニレン基であり、Rがメトキシメチル基またはヒドロキシメチル基であり、かつnが1である請求項 1 記載のプロスタグランジンE<sub>1</sub>類縁体。

【請求項 4】 式 (I) において、Aがエチレン基であり、Rが式 (Ia) の基においてR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が同一または異なって炭素原子数 1～4 個のアルキル基であり、R<sub>4</sub>がヒドロキシ基である請求項 1 記載のプロスタグランジンE<sub>1</sub>類縁体。

【請求項 5】 式 (I) において、Aがエチレン基であり、Rが式 (Ia) の基においてR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が共に水素原子であり、R<sub>4</sub>が炭素原子数 1～4 個のアルキル基、

炭素原子数 1～4 個のアルキルチオ基、炭素原子数 1～4 個のアルキルスルフィニル基、ニトロ基である請求項 1 記載のプロスタグランジンE<sub>1</sub>類縁体。

【請求項 6】 式 (I) において、Aがエチレン基であり、Rがニトロメチル基であり、かつnが1である請求項 1 記載のプロスタグランジンE<sub>1</sub>類縁体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は抗潰瘍作用を有するプロスタグランジンE<sub>1</sub>類縁体に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 プロスタグランジン (以下、PGと略称する。) は微量で種々の重要な生理作用を発揮することから、従来より医薬への応用を意図して天然PG及び夥しい数のその誘導体の合成と生物活性の検討が行なわれている。その中でもPGE<sub>1</sub>は、細胞保護作用、酸分泌抑制作用などの特徴ある作用を有していることが知られており、このため多数のPGE<sub>1</sub>類縁体が消化性潰瘍治療薬として検討されてきた。このうち、本発明化合物に最も構造が近いものとしては特開平 7-25847 号公報に記載の、(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラヒドロ-PGE<sub>1</sub>のメチルエステル、t-ブチルエステルなどの低級アルキルエステルが知られている。これらの化合物は、EP受容体において、EP<sub>3</sub>受容体に選択的に作用するため、下痢をはじめとする副作用を生じず、かつ優れた抗潰瘍作用を有する化合物として期待されていた。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、上記化合物は経口投与した場合に、エステル部分が加水分解を受けて容易にフリー体に変化してしまう。このフリー体は、EP<sub>3</sub>受容体に選択的な作用を持たないため、副作用を有し、十分な効果を挙げることができないという欠点があった。本発明の目的は、従来知られているPGE<sub>1</sub>類縁体よりも副作用が少なく、かつ強力に持続性に優れた抗潰瘍作用を有する新規なPGE<sub>1</sub>類縁体を提供することにある。

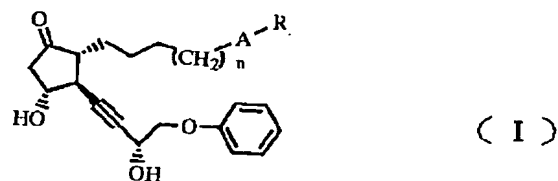
## 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは鋭意研究を進めた結果、13, 14 位に 3 重結合を有し、かつω鎖の末端位にフェノキシ基を有し、さらに 1 位のカルボキシル基の代わりに他の置換基を有するある特定のPGE<sub>1</sub>類縁体が前記課題を解決できることを見だし、本発明を完成した。

【0005】 すなわち、本発明は、式

## 【0006】

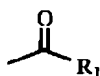
## 【化 4】



【0007】〔式中、Aはエチレン基、ビニレン基またはエチニレン基を示し、Rは式

【0008】

【化5】



【0009】（式中、R<sub>1</sub>は炭素原子数1～4個のアルキル基または炭素原子数3～8個のシクロアルキル基を示す。）で表される基または、式

【0010】

【化6】



【0011】（式中、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は同一または異なって、水素原子または炭素原子数1～4個のアルキル基を示し、R<sub>4</sub>は炭素原子数1～4個のアルキル基、炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、炭素原子数1～4個のアルコキシ基、炭素原子数3～8個のシクロアルコキシ基、ヒドロキシ基、炭素原子数1～4個のヒドロキシアルキル基、炭素原子数2～8個のアシルオキシ基、炭素原子数1～4個のアルキルチオ基、炭素原子数1～4個のアルキルスルフィニル基、ニトロ基またはアセチルアミノ基を示す。）で表される基を示し、nは0または1を示す。〕で表されるプロスタグランジンE<sub>1</sub>類縁体である。

【0012】本発明において、炭素原子数1～4個のアルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状のものをいい、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基などが挙げられる。炭素原子数3～8個のシクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基である。炭素原子数1～4個のアルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、t-ブトキシ基などである。炭素原子数3～8個のシクロアルコキシ基とは、シクロプロポキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などである。炭素原子数1～4個のヒドロキシアルキル基とは、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシブチル基などである。炭素原子数2～8個のアシルオキシ基とは、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、シクロヘキ

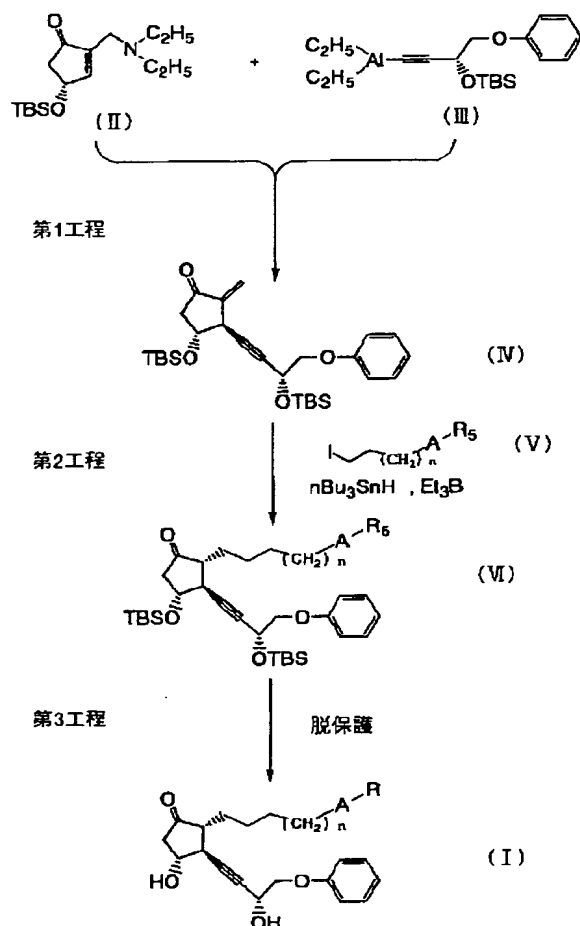
サンカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基などである。炭素原子数1～4個のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基などである。炭素原子数1～4個のアルキルスルフィニル基とは、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、t-ブチルスルフィニル基などである。

【0013】本発明においては、式（I）において、Aがビニレン基またはエチニレン基である場合には、Rが式（Ia）の基であり、nが1である化合物が好ましく、Aがビニレン基であり、Rがメトキシメチル基またはヒドロキシメチル基であり、nが1である化合物がさらに好ましい。また、式（I）において、Aがエチレン基である場合には、Rが式（Ia）の基においてR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が同一または異なって炭素原子数1～4個のアルキル基であり、R<sub>4</sub>がヒドロキシ基である化合物、またはRが式（Ia）の基においてR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が共に水素原子であり、R<sub>4</sub>が炭素原子数1～4個のアルキル基、炭素原子数1～4個のアルキルチオ基、炭素原子数1～4個のアルキルスルフィニル基、ニトロ基である化合物が好ましく、Rがニトロメチル基であり、nが1である化合物が最も好ましい。

【0014】式（I）の化合物は、例えば以下の反応式に要約する方法により製造できる。

【0015】

【化7】



【0016】（反応式中、TBSは $t$ -ブチルジメチルシリル基を示し、A、R及び $n$ は前記と同意義であり、 $R_5$ はRの置換基中に水酸基がある場合に、その水酸基がTBSで保護されたものを示し、その他の場合はRと同意義である。）

（第1行程）まず、佐藤らの方法〔ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.），第53巻，第5590ページ（1988年）〕により公知の式（II）の化合物に、式（III）で示される有機アルミニウム化合物約0.8～約2.0当量を約-10～約30℃、好ましくは約0～約10℃で不活性溶媒（例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、 $n$ -ヘキサンなど）中で反応させることにより立体特異的に式（IV）の化合物が得られる。原料として使用される上記式（II）の有機アルミニウム化合物は、特開平8-47398号公報記載の方法により調製することができる。

【0017】（第2行程）第1行程で得られる式（IV）の化合物を、式（V）で表される化合物約0.5～約4当量とラジカル発生剤（例えばアゾビスイソブチロニトリル、アゾビスシクロヘキサン、過酸化ベンゾイル、トリエチルボランなど）約0.55～約2当量、さらにラ

ジカル性還元剤（例えば水素化トリブチルスズ、水素化トリフェニルスズ、水素化ジブチルスズ、水素化ジフェニルスズなど）約1～約5当量を不活性溶媒（例えばベンゼン、トルエン、キシレン、 $n$ -ヘキサン、 $n$ -ペンタンなど）中、約-78～約100℃で反応させ、式（VI）の化合物とする。

【0018】（第3行程）第2行程で得られる式（VI）の化合物の水酸基の保護基である $t$ -ブチルジメチルシリル基をプロスタグランジン化学の分野における通常の方法を用いて脱保護し、式（I）の化合物を得る。上記各工程の生成物は、必要に応じて、それ自体既知の方法により、例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの方法により反応混合物から分離、精製することができる。

【0019】本発明の化合物は、経口的にまたは非経口的に（例えば静脈内、直腸内、腔内）投与することができる。経口投与の剤型としては、例えば錠剤、顆粒剤、カプセル剤などの固形製剤、溶液剤、脂肪乳剤、リポソーム懸濁剤などの液体製剤を用いることができる。この経口投与製剤として用いる場合には、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、もしくは $\gamma$ -シクロデキストリンまたはメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することもできる。静脈内投与の製剤としては、水性または非水性溶液剤、乳化剤、懸濁剤、使用直前に注射用溶媒に溶解して使用する固形製剤等を用いることができる。また、直腸内投与の製剤としては坐剤、腔内投与の製剤としてはベッサリ等の剤型を用いることができる。投与量は0.1～100 $\mu$ gであり、これを1日1～3回に分けて投与する。

【0020】

【発明の効果】本発明の式（I）の化合物は、強い細胞保護作用、酸分泌抑制作用を有し、しかもその持続性に優れている。また、下記試験例より明らかなように、EP受容体に対してEP3受容体に極めて選択的に作用する。そのため、下痢などの副作用を発現せず抗潰瘍作用を選択的に発現させるので、消化性潰瘍を治療する医薬として有用である。以下、本発明の効果を試験例により具体的に説明する。

【0021】試験例〔EP受容体に対する選択性の検討試験〕

EP受容体に対する選択性の検討試験は下記の方法に従って行った（EP1およびEP4受容体は下痢に関係することが報告されており、また、EP3受容体は胃酸分泌作用に関係していることも報告されている。）。

【0022】マウスEP1、EP2、EP3、EP4の遺伝子を、pdKCR-dhfrと共にpcDNA1にinsertし、 $\alpha$ -modification of minimal essential medium ( $\alpha$ -MEM) containing 10% FBS, 100 mg/l ストレプトマイシン, 10,000 U/l ペニシリンG を培地に用いてselection をかけ培養した。subculture は trypsin 処理して細胞を剥がしP

BSを加え反応を停止し 1000 r.p.m., 5min, 4°Cで遠心した。得られた細胞に $\alpha$ -MEMを加え subculture した。膜調整は、細胞をラバーポリスマンで集め homogenize buffer (20mM Tris/HCl pH 7.5 containing 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA, 0.25 M sucrose, 0.2mM PMSF and 20  $\mu$ M indomethacin) で Potter-Elvehjem homogenizer を用いてホモジナイズした。これを 800×g, 5min で遠心し、得られたペレットを同 buffer に懸濁した。この上清を先の上清と合わせ 25,000×g, 20 min 超遠心した。ペレットを binding buffer (10mM MES/NaOH pH 6.0 containing 1 mM EDTA and 10mM MgCl<sub>2</sub>) で再懸濁し膜標本とした。[<sup>3</sup>H]PGE<sub>2</sub> 結合は 96 穴 micro well に 25  $\mu$ M の膜蛋白質を含んだ buffer, 検体, [<sup>3</sup>H]PGE<sub>2</sub>

を加え 30°C, 60 min インキュベートした (EP<sub>1</sub> の assay のみ 10 min インキュベート)。反応終了後、CELL HARVESTER を使い Green Mat 11739 上で B/F 分離を行った。リガンド濃度は 5 nM (EP<sub>1</sub>), 2 nM (EP<sub>3</sub>), 4 nM (EP<sub>2,4</sub>)、非特異的結合量は 10  $\mu$ M PGE<sub>2</sub> 存在下での結合とした。表1に EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub>, EP<sub>4</sub> 受容体発現細胞を用いた置換実験における各薬物の IC<sub>50</sub>値 (nM) を示した。これらの結果より、比較化合物2はEP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub>, EP<sub>4</sub>受容体にすべて作用するが、本発明化合物はEP<sub>3</sub>のみ作用し、他には作用しないことが示された。

【0023】

【表1】

各種受容体	EP <sub>1</sub> (IC <sub>50</sub> , nM)	EP <sub>2</sub> (IC <sub>50</sub> , nM)	EP <sub>3</sub> (IC <sub>50</sub> , nM)	EP <sub>4</sub> (IC <sub>50</sub> , nM)
化合物1	719	>10000	15.2	>10000
化合物2	>10000	>10000	12.6	>10000
化合物3	>10000	>10000	1.98	>10000
比較化合物1	4370	>10000	12.6	>10000
比較化合物2	65.8	3940	0.40	43.3

【0024】注) 表中の化合物1～3は、後記実施例で製造した化合物である。また比較化合物1～2はそれぞれ (2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> メチルエステル及び、(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> を示す。

【0025】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

(実施例1)

2-デカルボキシ-2-ヒドロキシメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) (3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン (1.55g, 5.60mmol) をトルエン 17.2ml に溶解し、アルゴン気流下、0°C で n-ブチルリチウム (2.5M, ヘキサン溶液, 2.1ml, 5.16mmol) を加え、同温度で20分間攪拌した。この溶液に0°Cでジエチルアルミニウムクロリド (0.94M, ヘキサン溶液, 6.4ml, 6.02mmol) を加え、室温まで昇温後20分間攪拌した。この溶液に室温で (4R)-2-(N,N-ジエチルアミノメチル)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタ-2-エン-1-オン (0.25M, トルエン溶液, 17.2ml, 4.30mmol) を加

え、20分間攪拌した。反応液をヘキサン (42ml) - 飽和塩化アンモニウム水溶液 (42ml) - 塩酸水溶液 (3N, 12ml) の混合液に攪拌しながら注いだ後、有機層を分離し、水層をヘキサン抽出し、有機層を合わせて飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 50:1) で精製して (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシブタ-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタ-1-オン 1.07g を得た。

【0026】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.15 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 2.33 (dd, J=18.0 Hz, 7.7 Hz, 1H), 2.72 (dd, J=18.0 Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.50~3.60 (m, 1H), 3.97~4.09 (m, 2H), 4.23~4.35 (m, 1H), 4.73~4.83 (m, 1H), 5.56 (dd, J=2.7 Hz, 0.6 Hz, 1H), 6.15 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.85~7.00 (m, 3H), 7.21~7.34 (m, 2H)。

IR (neat): 2955, 2930, 2886, 2858, 2241, 1737, 1643, 1601, 1

589, 1497, 1472, 1389, 1362, 1288, 1251, 1114, 1050, 1007, 975, 838, 780, 754  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0027】(2) 上記(1)で得た化合物(800mg)及び6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサン(1.60g)のトルエン溶液

(1.6ml)に、水素化トリブチルスズ(1.23ml)及びトリエチルボラン(16mg)をアルゴン気流下、0℃で加え、同温で4.5時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-デカルボキシ-2-(tert-ブチルジメチルシロキシメチル)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテル(825mg)を得た。

【0028】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.04 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.91 (s, 9H), 1.15-1.87 (m, 12H), 2.09-2.29 (m, 1H), 2.18 (dd, J=18.3, 7.3 Hz, 1H), 2.59-2.78 (m, 2H), 3.59 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.95-4.09 (m, 2H), 4.22-4.35 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.82-7.02 (m, 3H), 7.21-7.39 (m, 2H)。

IR (neat): 2954, 2930, 2897, 2858, 2241, 1750, 1601, 1497, 1472, 1388, 1362, 1251, 1105, 1050, 1007, 976, 838, 779, 754, 691, 669  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0029】(3) 上記(2)で得た化合物(802mg)のアセトニトリル(37ml)溶液にフッ化水素酸水溶液(46%) (12.4ml)を氷冷下で加え、同温度で2時間撹拌した。反応液を飽和重曹水(372ml)にあげ酢酸エチルエステルにて抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥の後濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチルエステル(3:1~20:1)で精製して標記化合物(357mg)を得た。

【0030】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm; 1.00-1.94 (m, 12H), 2.05-2.35 (m, 1H), 2.23 (dd, J=18.6, 9.3 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J=11.4, 8.3, 1.7 Hz, 1H), 2.74 (dd, J=18.6, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 3.20-3.68 (br, 2H), 3.62 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.07 (dd, J=9.6,

7.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=9.6, 3.6 Hz, 1H), 4.27-4.38 (m, 1H), 4.78 (ddd, J=6.8, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 6.87-7.06 (m, 3H), 7.25-7.36 (m, 2H)。

IR (neat): 3392, 2931, 2858, 2242, 1742, 1600, 1588, 1496, 1456, 1374, 1292, 1246, 1172, 1080, 1047, 910, 756, 693, 594, 510  $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 【0031】実施例2

2-デカルボキシ-2-メトキシメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1

(2)において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに6-ヨード-1-メトキシヘキサンを用いて実施例1(2)と同様にして2-デカルボキシ-2-メトキシメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0032】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.15-1.85 (m, 12H), 2.12-2.28 (m, 1H), 2.17 (dd, J=18.3, 7.4 Hz, 1H), 2.57-2.77 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.35 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.95-4.09 (m, 2H), 4.22-4.36 (m, 1H), 4.75 (ddd, J=6.8, 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.83-7.00 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 2H)。

IR (neat): 2930, 2858, 2241, 1749, 1601, 1589, 1497, 1472, 1387, 1362, 1288, 1251, 1119, 1050, 1007, 976, 838, 780, 754, 691, 670  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0033】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm; 1.18-1.88 (m, 12H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.23 (dd, J=18.5, 9.3 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J=11.4, 8.3, 1.8 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J=18.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.15-3.42 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.35 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.07 (dd, J=9.7, 7.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=



9. 7. 4. 1 Hz, 1H), 4. 27-4. 39 (m, 1H), 4. 74-4. 85 (m, 1H), 6. 90-7. 05 (m, 3H), 7. 25-7. 36 (m, 2H)。

IR (neat): 3402, 2931, 2858, 2422, 1746, 1600, 1588, 1497, 1456, 1374, 1292, 1246, 1156, 1083, 1046, 910, 756, 693, 594, 510  $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 【0034】実施例3

(2E)-2-デカルボキシ-2-ヒドロキシメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> (化合物1)

(1) 実施例1 (1) で得た化合物を用い、実施例1 (2) において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに(2E)-6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヘキセンを用いて実施例1 (2) と同様にして(2E)-2-デカルボキシ-2-ヒドロキシメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0035】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm; 0. 06 (s, 6H), 0. 10 (s, 3H), 0. 11 (s, 3H), 0. 13 (s, 3H), 0. 14 (s, 3H), 0. 89 (s, 9H), 0. 90 (s, 9H), 0. 91 (s, 9H), 1. 12-1. 87 (m, 6H), 1. 88-2. 30 (m, 3H), 2. 18 (dd, J=18. 3, 7. 5 Hz, 1H), 2. 56-2. 77 (m, 2H), 3. 94-4. 07 (m, 2H), 4. 07-4. 17 (m, 2H), 4. 22-4. 36 (m, 1H), 4. 74 (dd, J=6. 8, 5. 2, 1. 7 Hz, 1H), 5. 43-5. 71 (m, 2H), 6. 83-7. 02 (m, 3H), 7. 20-7. 33 (m, 2H)。

IR (neat): 2954, 2930, 2887, 2858, 2240, 1749, 1601, 1497, 1362, 1252, 1115, 1007, 973, 838, 779, 754, 691, 670  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0036】(2) 上記(1) で得た化合物を用い、実施例1 (3) と実質的に同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm; 1. 30-1. 85 (m, 6H), 1. 94-2. 12 (m, 2H), 2. 16-2. 34 (m, 1H), 2. 23 (dd, J=18. 6, 9. 1 Hz, 1H), 2. 34-2. 60 (br, 3H), 2. 66 (ddd, J=11. 5, 8. 2, 1. 8 Hz, 1H), 2. 74 (ddd, J=18. 6, 7. 3, 1. 4 Hz, 1

H), 4. 03-4. 17 (m, 4H), 4. 28-4. 38 (m, 1H), 4. 78 (ddd, J=6. 9, 4. 0, 1. 8 Hz, 1H), 5. 56-5. 72 (m, 2H), 6. 90-7. 04 (m, 3H), 7. 25-7. 35 (m, 2H)。

【0037】IR (neat): 3369, 3013, 2931, 2860, 2242, 1742, 1600, 1588, 1496, 1456, 1385, 1292, 1155, 1082, 1046, 973, 909, 755, 692, 667, 594, 510  $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 【0038】実施例4

(2E)-2-デカルボキシ-2-メトキシメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> (化合物2)

(1) 実施例1 (1) で得た化合物を用い、実施例1 (2) において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに(2E)-6-ヨード-1-メトキシ-2-ヘキセンを用いて実施例1 (2) と同様にして(2E)-2-デカルボキシ-2-メトキシメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0039】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm; 0. 10 (s, 3H), 0. 11 (s, 3H), 0. 13 (s, 3H), 0. 14 (s, 3H), 0. 89 (s, 9H), 0. 91 (s, 9H), 1. 17-1. 88 (m, 6H), 1. 94-2. 28 (m, 3H), 2. 18 (dd, J=18. 3, 7. 5 Hz, 1H), 2. 57-2. 75 (m, 2H), 3. 31 (s, 3H), 3. 81-3. 89 (m, 2H), 3. 98-4. 07 (m, 2H), 4. 23-4. 36 (m, 1H), 4. 68-4. 79 (m, 1H), 5. 45-5. 78 (m, 2H), 6. 83-7. 00 (m, 3H), 7. 20-7. 34 (m, 2H)。

IR (neat): 2955, 2930, 2858, 239, 1748, 1601, 1589, 1497, 1464, 1388, 1362, 1290, 1251, 1170, 1114, 1078, 1007, 974, 910, 837, 780, 754, 691  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0040】(2) 上記(1) で得た化合物を用い、実施例1 (3) と実質的に同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm; 1. 30-1. 84 (m, 6H), 1. 98-2. 10 (m, 2H), 2. 17-2. 30 (m, 1H), 2. 23 (dd, J=18. 6, 9. 0 Hz, 1H), 2. 65 (ddd, J=11. 2, 8. 1, 1. 8 Hz, 1H), 2. 74 (ddd, J=18. 6, 7. 3, 1. 4 Hz, 1H), 2. 70-3. 06 (br, 2H),

3. 31 (s, 3H), 3. 85 (dd, J=6. 0, 0. 9 Hz, 2H), 4. 07 (dd, J=9. 6, 7. 1 Hz, 1H), 4. 13 (dd, J=9. 6, 4. 0 Hz, 1H), 4. 28-4. 38 (m, 1H), 4. 78 (ddd, J=7. 1, 4. 0, 1. 9 Hz, 1H), 5. 48-5. 73 (m, 2H), 6. 90-7. 03 (m, 3H), 7. 26-7. 35 (m, 2H)。

【0041】IR (neat): 3401, 2930, 2859, 2241, 1744, 1600, 1588, 1496, 1454, 1385, 1292, 1246, 1154, 1078, 1046, 975, 908, 756, 693, 595, 509  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0042】実施例5

(2Z)-2-デカルボキシ-2-ヒドロキシメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1 (1) で得た化合物を用い、実施例1 (2) において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに(2Z)-6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヘキセンを用いて実施例1 (2) と同様にして(2Z)-2-デカルボキシ-2-(tert-ブチルジメチルシロキシメチル)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0043】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm; 0. 07 (s, 6H), 0. 10 (s, 3H), 0. 12 (s, 3H), 0. 13 (s, 3H), 0. 14 (s, 3H), 0. 89 (s, 9H), 0. 90 (s, 9H), 0. 91 (s, 9H), 1. 16-1. 81 (m, 6H), 1. 92-2. 31 (m, 1H), 2. 16 (dd, J=18. 3, 7. 4 Hz, 1H), 2. 55-2. 77 (m, 2H), 3. 95-4. 07 (m, 2H), 4. 17-4. 35 (m, 3H), 4. 75 (ddd, J=6. 8, 5. 2, 1. 6 Hz, 1H), 5. 32-5. 58 (m, 2H), 6. 82-7. 00 (m, 3H), 7. 21-7. 35 (m, 2H)。

IR (neat): 2955, 2930, 2886, 2858, 2241, 1749, 1601, 1589, 1497, 1472, 1464, 1389, 1362, 1251, 1109, 1007, 976, 940, 838, 779, 754, 691, 670  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0044】(2) 上記(1) で得た化合物を用い、実施例1 (3) と実質的に同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm; 1. 25-2. 16 (m, 9H), 2. 20-2. 29 (m, 1H), 2. 23 (dd, J=18. 5, 9. 1

Hz, 1H), 2. 66 (ddd, J=11. 3, 8. 2, 1. 8 Hz, 1H), 2. 74 (ddd, J=18. 5, 7. 3, 1. 3 Hz, 1H), 3. 20-3. 38 (br, 1H), 3. 39-3. 62 (br, 1H), 4. 07 (dd, J=9. 6, 6. 9 Hz, 1H), 4. 13 (dd, J=9. 6, 4. 1 Hz, 1H), 4. 18 (d, J=6. 6 Hz, 2H), 4. 26-4. 38 (m, 1H), 4. 69-4. 85 (m, 1H), 5. 42-5. 67 (m, 2H), 6. 89-7. 03 (m, 3H), 7. 25-7. 35 (m, 2H)。

IR (neat): 3369, 3014, 2931, 2860, 2242, 1741, 1600, 1588, 1496, 1456, 1385, 1293, 1246, 1155, 1081, 1045, 912, 756, 693, 503  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0045】実施例6

(2E)-2-デカルボキシ-2-アセトキシメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1 (1) で得た化合物を用い、実施例1 (2) において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに(2E)-6-ヨード-1-アセトキシ-2-ヘキセンを用いて実施例1 (2) と同様にして(2E)-2-デカルボキシ-2-アセトキシメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0046】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm; 0. 10 (s, 3H), 0. 12 (s, 3H), 0. 13 (s, 3H), 0. 14 (s, 3H), 0. 89 (s, 9H), 0. 91 (s, 9H), 1. 16-1. 86 (m, 6H), 1. 91-2. 30 (m, 3H), 2. 05 (s, 3H), 2. 17 (dd, J=18. 3, 7. 4 Hz, 1H), 2. 58-2. 76 (m, 2H), 3. 93-4. 10 (m, 2H), 4. 22-4. 37 (m, 1H), 4. 50 (d, J=6. 2 Hz, 2H), 4. 70-4. 80 (m, 1H), 5. 55 (dt, J=15. 4, 6. 2 Hz, 1H), 5. 76 (dt, J=15. 4, 6. 2 Hz, 1H), 6. 83-7. 01 (m, 3H), 7. 22-7. 34 (m, 2H)。

IR (neat): 2930, 2858, 2242, 1747, 1601, 1589, 1497, 1472, 1381, 1363, 1250, 1114, 1049, 1025, 973, 838, 780, 755, 692, 670  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0047】(2) 上記(1) で得た化合物を用い、実施例1 (3) と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm;  
 1. 31-1. 86 (m, 6H), 1. 99-2. 10 (m, 2H), 2. 06 (s, 3H), 2. 17-2. 31 (m, 1H), 2. 23 (dd,  $J=18. 5$ , 9. 3Hz, 1H), 2. 66 (ddd,  $J=11. 4$ , 8. 2, 1. 8Hz, 1H), 2. 75 (ddd,  $J=18. 5$ , 7. 3, 1. 3Hz, 1H), 3. 06 (d,  $J=5. 0$ Hz, 1H), 3. 10 (d,  $J=3. 2$ Hz, 1H), 4. 07 (dd,  $J=9. 6$ , 7. 1Hz, 1H), 4. 14 (dd,  $J=9. 6$ , 3. 9Hz, 1H), 4. 29-4. 40 (m, 1H), 4. 50 (d,  $J=6. 4$ Hz, 2H), 4. 75-4. 84 (m, 1H), 5. 55 (dt,  $J=15. 3$ , 6. 6Hz, 1H), 5. 74 (dt,  $J=15. 3$ , 6. 6Hz, 1H), 6. 90-7. 03 (m, 3H), 7. 26-7. 35 (m, 2H)。

【0048】IR (neat) : 3420, 2932, 2859, 2242, 1741, 1600, 1588, 1497, 1456, 1365, 1246, 1155, 1081, 1045, 971, 910, 757, 693, 608  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0049】実施例7

2-デカルボキシ-2-ヒドロキシメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1 (1) で得た化合物を用い、実施例1 (2) において6-ヨード-1- (tert-ブチルジメチルシロキシ) ヘキサンの代わりに6-ヨード-1- (tert-ブチルジメチルシロキシ) -2-ヘキシンを用いて実施例1 (2) と同様にして2-デカルボキシ-2- (tert-ブチルジメチルシロキシメチル) -16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル) エーテルを得た。

【0050】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 0. 10 (s, 3H), 0. 11 (s, 9H), 0. 13 (s, 3H), 0. 15 (s, 3H), 0. 89 (s, 9H), 0. 90 (s, 9H), 0. 91 (s, 9H), 1. 40-1. 88 (m, 6H), 2. 07-2. 30 (m, 3H), 2. 17 (dd,  $J=18. 2$ , 7. 4Hz, 1H), 2. 59-2. 77 (m, 2H), 3. 95-4. 08 (m, 2H), 4. 23-4. 37 (m, 1H), 4. 29 (t,  $J=2. 1$ Hz, 2H), 4. 75 (ddd,  $J=6. 8$ , 5. 2, 1. 7Hz, 1H), 6. 85-7. 00 (m, 3H), 7. 22-7. 35 (m, 2H)。

【0051】IR (neat) : 2954, 2930, 2886, 2858, 2288, 2236, 1749,

1601, 1497, 1472, 1362, 1251, 1116, 1080, 1006, 976, 838, 779, 754, 691, 670  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0052】(2) 上記(1) で得た化合物を用い、実施例1 (3) と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm;  
 1. 42-1. 90 (m, 6H), 2. 17-2. 33 (m, 4H), 2. 25 (dd,  $J=18. 6$ , 9. 2Hz, 1H), 2. 70 (ddd,  $J=11. 4$ , 8. 3, 1. 8Hz, 1H), 2. 76 (ddd,  $J=11. 4$ , 8. 6, 7. 3, 1. 3Hz, 1H), 3. 17 (d,  $J=3. 6$ Hz, 1H), 3. 27 (d,  $J=5. 2$ Hz, 1H), 4. 10 (dd,  $J=9. 7$ , 6. 9Hz, 1H), 4. 15 (dd,  $J=9. 7$ , 4. 1Hz, 1H), 4. 20-4. 27 (m, 2H), 4. 29-4. 40 (m, 1H), 4. 76-4. 84 (m, 1H), 6. 91-7. 04 (m, 3H), 7. 26-7. 35 (m, 2H)。

IR (neat) : 3392, 2936, 2864, 286, 2233, 1741, 1600, 1588, 1496, 1456, 1375, 1293, 1246, 1153, 1080, 1045, 1016, 911, 757, 693, 595  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0053】実施例8

2-デカルボキシ-2-メトキシメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1 (1) で得た化合物を用い、実施例1 (2) において6-ヨード-1- (tert-ブチルジメチルシロキシ) ヘキサンの代わりに6-ヨード-1-メトキシ-2-ヘキシンを用いて実施例1 (2) と同様にして2-デカルボキシ-2-メトキシメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル) エーテルを得た。

【0054】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 0. 10 (s, 3H), 0. 12 (s, 3H), 0. 13 (s, 3H), 0. 15 (s, 3H), 0. 89 (s, 9H), 0. 91 (s, 9H), 1. 40-1. 86 (m, 6H), 2. 10-2. 30 (m, 3H), 2. 18 (dd,  $J=18. 2$ , 7. 3Hz, 1H), 2. 59-2. 77 (m, 2H), 3. 36 (s, 3H), 3. 95-4. 11 (m, 2H), 4. 07 (t,  $J=2. 1$ Hz, 2H), 4. 24-4. 37 (m, 1H), 4. 75 (ddd,  $J=6. 8$ , 5. 2, 1. 6Hz, 1H), 6. 85-7. 00 (m, 3H), 7. 22-7. 35 (m, 2H)。

【0055】IR (neat) : 2931, 2887, 2858, 2280, 2236, 1748, 1601,

1588, 1497, 1472, 1361, 1289, 1251, 1188, 1099, 1050, 1006, 976, 838, 780, 755, 692, 670  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0056】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm;

1. 44-1. 89 (m, 6H), 2. 17-2. 32 (m, 3H), 2. 24 (dd,  $J=18.5, 9.1$  Hz, 1H), 2. 68 (ddd,  $J=11.2, 8.2, 1.8$  Hz, 1H), 2. 76 (ddd,  $J=18.5, 7.3, 1.3$  Hz, 1H), 2. 92 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H), 3. 05 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H), 3. 36 (s, 3H), 4. 07 (t,  $J=2.2$  Hz, 2H), 4. 08 (dd,  $J=9.6, 6.9$  Hz, 1H), 4. 14 (dd,  $J=9.6, 3.9$  Hz, 1H), 4. 28-4. 42 (m, 1H), 4. 75-4. 83 (m, 1H), 6. 91-7. 04 (m, 3H), 7. 26-7. 35 (m, 2H)。

IR (neat): 3402, 2936, 2862, 2278, 2238, 1745, 1600, 1588, 1496, 1456, 1375, 1293, 1246, 1153, 1093, 1046, 1003, 905, 757, 693, 593, 511  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0057】実施例9

2-デカルボキシ-2-シクロヘキシルオキシメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1

(2)において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに6-ヨード-1-シクロヘキシルオキシ-2-ヘキシンを用いて実施例1

(2)と同様にして2-デカルボキシ-2-シクロヘキシルオキシメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0058】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 0. 10 (s, 3H), 0. 12 (s, 3H), 0. 13 (s, 3H), 0. 14 (s, 3H), 0. 89 (s, 9H), 0. 91 (s, 9H), 1. 10-1. 99 (m, 16H), 2. 10-2. 28 (m, 3H), 2. 17 (dd,  $J=18.4, 7.2$  Hz, 1H), 2. 58-2. 76 (m, 2H), 3. 31-3. 50 (m, 1H), 3. 95-4. 09 (m, 2H), 4. 14 (t,  $J=2.1$  Hz, 2H), 4. 24-4. 37 (m, 1H), 4. 75 (dd,  $J=6.8, 5.2, 1.7$  Hz, 1H), 6.

84-7. 00 (m, 3H), 7. 22-7. 35 (m, 2H)。

IR (neat): 2932, 2857, 2279, 2237, 1749, 1601, 1589, 1497, 1472, 1361, 1289, 1251, 1116, 1083, 1007, 976, 838, 780, 754, 691, 670  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0059】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm;

1. 12-1. 98 (m, 16H), 2. 17-2. 32 (m, 3H), 2. 24 (dd,  $J=18.5, 9.0$  Hz, 1H), 2. 68 (ddd,  $J=11.1, 8.1, 1.9$  Hz, 1H), 2. 75 (ddd,  $J=18.5, 7.2, 1.3$  Hz, 1H), 3. 11 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H), 3. 16 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H), 3. 36-3. 47 (m, 1H), 4. 08 (dd,  $J=9.6, 7.0$  Hz, 1H), 4. 11-4. 17 (m, 3H), 4. 29-4. 41 (m, 1H), 4. 75-4. 84 (m, 1H), 6. 91-7. 03 (m, 3H), 7. 26-7. 35 (m, 2H)。

IR (neat): 3402, 2933, 2858, 2278, 2238, 1745, 1600, 1588, 1497, 1453, 1362, 1302, 1246, 1153, 1080, 1047, 914, 756, 693, 594, 510  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0060】実施例10

2-デカルボキシ-2-アセチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1

(2)において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに7-ヨード-2-ヘプタノンを用いて実施例1(2)と同様にして2-デカルボキシ-2-アセチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0061】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 0. 10 (s, 3H), 0. 12 (s, 3H), 0. 13 (s, 3H), 0. 14 (s, 3H), 0. 89 (s, 9H), 0. 91 (s, 9H), 1. 13-1. 85 (m, 10H), 2. 06-2. 27 (m, 1H), 2. 12 (s, 3H), 2. 17 (dd,  $J=18.2, 7.3$  Hz, 1H), 2. 40 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 2. 58-2. 75 (m, 2H), 3. 95-4. 06 (m, 2H), 4. 22-4. 35 (m, 1H), 4. 75 (ddd,  $J=6.8, 5.2, 1.7$  Hz, 1H), 6. 83-7.

00 (m, 3H), 7. 21-7. 33 (m, 2H).  
IR (neat): 2930, 2857, 2241, 1748, 1718, 1601, 1588, 1497, 1472, 1408, 1362, 1289, 1251, 1116, 1049, 1007, 976, 838, 780, 755, 692, 670, 598, 503  $\text{cm}^{-1}$ .

【0062】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm; 1. 18-1. 85 (m, 10H), 2. 11 (s, 3H), 2. 21-2. 30 (m, 1H), 2. 24 (dd,  $J=18.5, 9.2\text{Hz}$ , 1H), 2. 39 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 2. 65 (ddd,  $J=11.4, 8.4, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 2. 74 (ddd,  $J=18.5, 7.3, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 3. 31 (d,  $J=4.2\text{Hz}$ , 2H), 4. 08 (dd,  $J=9.7, 7.0\text{Hz}$ , 1H), 4. 13 (dd,  $J=9.7, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 4. 26-4. 40 (m, 1H), 4. 75-4. 85 (m, 1H), 4. 75-4. 85 (m, 1H), 6. 88-7. 04 (m, 3H), 7. 25-7. 35 (m, 2H).

IR (neat): 3367, 3270, 2930, 2858, 2233, 1751, 1708, 1601, 1588, 1499, 1456, 1413, 1371, 1339, 1302, 1294, 1242, 1215, 1201, 1174, 1149, 1104, 1085, 1045, 902, 878, 816, 749, 689, 596, 507  $\text{cm}^{-1}$ .

【0063】実施例11

(2E)-2-デカルボキシ-2-アセチル-16-フエノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに(3E)-7-ヨード-3-ヘプテン-2-オンを用いて実施例1(2)と同様にして2-デカルボキシ-2-アセチル-16-フエノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 1, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0064】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 0. 08 (s, 3H), 0. 10 (s, 3H), 0. 11 (s, 3H), 0. 13 (s, 3H), 0. 87 (s, 9H), 0. 90 (s, 9H), 1. 00-1. 93 (m, 6H), 2. 10-2. 26 (m, 3H), 2. 23 (s, 3H), 2. 48-2. 63 (m, 1H), 2. 58 (dd,  $J=18.5, 5.0$

Hz, 1H), 3. 14 (ddd,  $J=7.7, 3.5, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 3. 90-4. 05 (m, 2H), 4. 44-4. 51 (m, 1H), 4. 68 (dt,  $J=6.3, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 6. 04 (dt,  $J=16.0, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 6. 65-7. 01 (m, 4H), 7. 20-7. 32 (m, 2H).

IR (neat): 2955, 2930, 2858, 2240, 1748, 1699, 1677, 1628, 1601, 1589, 1497, 1464, 1389, 1362, 1302, 1252, 1170, 1111, 1078, 1007, 977, 908, 838, 812, 780, 755, 692  $\text{cm}^{-1}$ .

【0065】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm; 1. 25-1. 84 (m, 6H), 2. 16-2. 30 (m, 3H), 2. 23 (dd,  $J=18.6, 9.1\text{Hz}$ , 1H), 2. 24 (s, 3H), 2. 65-3. 00 (br, 2H), 2. 64 (ddd,  $J=11.4, 8.2, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 2. 75 (ddd,  $J=18.6, 7.3, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 4. 08 (dd,  $J=9.7, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 4. 13 (dd,  $J=9.7, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 4. 29-4. 39 (m, 1H), 4. 79 (ddd,  $J=6.8, 4.0, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6. 07 (dt,  $J=16.0, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 6. 77 (dt,  $J=16.0, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 6. 90-7. 04 (m, 3H), 7. 25-7. 35 (m, 2H).

IR (neat): 3401, 2932, 2861, 2242, 1744, 1670, 1625, 1600, 1588, 1496, 1456, 1427, 1364, 1292, 1247, 1155, 1081, 1045, 982, 910, 757, 694, 593  $\text{cm}^{-1}$ .

【0066】実施例12

2-デカルボキシ-2-プロピオニル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに8-ヨード-4-オクテン-3-オンを用いて実施例1(2)と同様にして2-デカルボキシ-2-プロピオニル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 1, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0067】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 0. 10 (s, 3H), 0. 12 (s, 3H), 0. 14 (s, 3H), 0. 15 (s, 3H),

0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.13 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.20-1.88 (m, 6H), 2.13-2.42 (m, 3H), 2.18 (dd, J=18.4, 7.2 Hz, 1H), 2.55 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.58-2.76 (m, 2H), 3.95-4.09 (m, 2H), 4.23-4.37 (m, 1H), 4.75 (ddd, J=6.8, 5.3, 1.6 Hz, 1H), 6.83-7.01 (m, 3H), 7.21-7.35 (m, 2H)。

IR (neat): 2953, 2931, 2886, 2858, 2212, 1748, 1678, 1601, 1588, 1497, 1472, 1463, 1409, 1379, 1361, 1290, 1251, 1174, 1116, 1050, 1007, 975, 940, 838, 780, 755, 692, 670  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0068】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.12 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.45-1.87 (m, 6H), 2.21-2.40 (m, 3H), 2.24 (dd, J=18.6, 9.1 Hz, 1H), 2.55 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.66 (ddd, J=11.2, 8.2, 1.8 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J=18.6, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.17-3.30 (m, 2H), 4.08 (dd, J=9.5, 6.9 Hz, 1H), 4.14 (dd, J=9.5, 4.2 Hz, 1H), 4.28-4.43 (m, 1H), 4.74-4.86 (m, 1H), 6.90-7.04 (m, 3H), 7.25-7.36 (m, 2H)。

IR (neat): 3419, 2938, 2866, 2211, 1744, 1672, 1600, 1588, 1496, 1458, 1409, 1376, 1293, 1246, 1176, 1079, 1046, 913, 799, 757, 693, 593, 511  $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 【0069】実施例13

2-デカルボキシ-2-シクロヘキサンカルボニル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンに代わって6-ヨード-1-シクロヘキシル-2-ヘキシン-1-オンを用いて実施例1(2)と同様にして2-デカルボキシ-2-シクロヘキサンカルボニル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0070】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm: 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.06-2.03 (m, 16H), 2.12-2.41 (m, 4H), 2.17 (dd, J=18.5, 7.3 Hz, 1H), 2.58-2.75 (m, 2H), 3.94-4.09 (m, 2H), 4.24-4.37 (m, 1H), 4.75 (ddd, J=6.8, 5.2, 1.6 Hz, 1H), 6.83-7.00 (m, 3H), 7.21-7.35 (m, 2H)。

IR (neat): 2932, 2857, 2213, 1748, 1705, 1670, 1601, 1497, 1463, 1452, 1362, 1290, 1251, 1165, 1116, 1050, 1007, 975, 838, 780, 754, 691, 670  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0071】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.10-2.01 (m, 16H), 2.20-2.42 (m, 4H), 2.24 (dd, J=18.6, 9.0 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J=11.1, 8.1, 1.8 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J=18.6, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 3.17-3.31 (m, 2H), 4.07 (dd, J=9.6, 7.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, J=9.6, 4.1 Hz, 1H), 4.27-4.43 (m, 1H), 4.74-4.85 (m, 1H), 6.90-7.05 (m, 3H), 7.25-7.36 (m, 2H)。

IR (neat): 3420, 2932, 2857, 2211, 1745, 1665, 1600, 1588, 1497, 1452, 1373, 1291, 1246, 1194, 1166, 1079, 1046, 895, 756, 693, 595, 510  $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 【0072】実施例14

2-デカルボキシ-2-エチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに6-ヨードヘプタンを用いて実施例1(2)と同様にして2-デカルボキシ-2-エチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0073】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm: 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H),

0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.75-1.05 (m, 3H), 1.11-1.82 (m, 14H), 2.10-2.28 (m, 1H), 2.17 (dd, J=18.3, 7.5 Hz, 1H), 2.57-2.78 (m, 2H), 3.95-4.07 (m, 2H), 4.22-4.35 (m, 1H), 4.75 (dd, J=6.8, 5.2, 1.7 Hz, 1H), 6.82-7.00 (m, 3H), 7.20-7.35 (m, 2H)。

【0074】IR (neat): 2955, 2929, 2857, 2241, 1749, 1601, 1589, 1497, 1472, 1378, 1362, 1302, 1288, 1251, 1112, 1079, 1050, 1007, 976, 940, 838, 812, 780, 754, 691, 670, 508 cm<sup>-1</sup>。

【0075】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm; 0.86 (t, J=6.6 Hz, 3H), 1.16-1.85 (m, 14H), 2.22-2.34 (m, 1H), 2.23 (dd, J=18.5, 9.5 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J=11.4, 8.4, 1.8 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J=18.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 2.96 (d, J=4.7 Hz, 1H), 3.16 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, J=9.6, 7.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, J=9.6, 3.7 Hz, 1H), 4.27-4.41 (m, 1H), 4.75-4.84 (m, 1H), 6.86-7.04 (m, 3H), 7.25-7.36 (m, 2H)。

【0076】IR (neat): 3369, 2921, 2850, 2239, 1752, 1729, 1602, 1589, 1500, 1468, 1456, 1371, 1341, 1292, 1244, 1175, 1147, 1127, 1085, 1048, 904, 880, 814, 750, 726, 691, 508 cm<sup>-1</sup>。

【0077】実施例15

2-デカルボキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1

(2)において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに7-ヨード-1-ヘプタノールを用いて実施例1(2)と同様にして2-デカルボキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0078】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm; 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3

H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.10-1.83 (m, 14H), 2.13-2.28 (m, 1H), 2.16 (dd, J=18.2, 7.5 Hz, 1H), 2.55-2.75 (m, 2H), 3.55-3.71 (m, 2H), 3.93-4.09 (m, 2H), 4.21-4.36 (m, 1H), 4.75 (ddd, J=6.7, 5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.83-7.01 (m, 3H), 7.20-7.34 (m, 2H)。

IR (neat): 3369, 2930, 2857, 2241, 1748, 1601, 1589, 1497, 1472, 1362, 1302, 1251, 1114, 1078, 1007, 976, 838, 780, 754, 691, 670 cm<sup>-1</sup>。

【0079】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm; 1.19-1.85 (m, 14H), 2.20-2.34 (m, 1H), 2.23 (dd, J=18.5, 9.4 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J=11.5, 8.3, 1.8 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J=18.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.20-3.34 (br, 1H), 3.35-3.48 (br, 1H), 3.62 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.07 (dd, J=9.7, 7.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=9.7, 4.0 Hz, 1H), 4.26-4.38 (m, 1H), 4.74-4.83 (m, 1H), 6.85-7.03 (m, 3H), 7.25-7.36 (m, 2H)。

IR (neat): 3403, 2920, 2855, 2238, 1740, 1601, 1589, 1499, 1467, 1455, 1412, 1366, 1331, 1301, 1280, 1241, 1196, 1173, 1153, 1116, 1093, 1074, 1051, 1004, 908, 882, 754, 691, 602, 577, 534, 506 cm<sup>-1</sup>。

【0080】実施例16

2-デカルボキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1

(2)において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに7-ヨード-2-ヘプタノールを用いて実施例1(2)と同様にして2-デカルボキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0081】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)

$\delta$  ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.02-1.90 (m, 12H), 1.18 (d, J=6.2 Hz, 3H), 2.12-2.28 (m, 1H), 2.18 (dd, J=18.3, 7.4 Hz, 1H), 2.58-2.77 (m, 2H), 3.69-3.88 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.75 (ddd, J=6.8, 5.2, 1.6 Hz, 1H), 6.83-7.00 (m, 3H), 7.21-7.34 (m, 2H). IR (neat): 3369, 2957, 2930, 2858, 2242, 1748, 1601, 1497, 1464, 1376, 1302, 1251, 1113, 975, 838, 780, 754, 691, 670  $\text{cm}^{-1}$ .

【0082】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm; 1.20-1.87 (m, 12H), 1.17 (d, J=6.2 Hz, 3H), 2.20-2.35 (m, 1H), 2.23 (dd, J=18.5, 9.3 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J=11.4, 8.4, 2.0 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J=18.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.25-3.44 (br, 2H), 3.71-3.84 (m, 1H), 4.07 (dd, J=9.7, 7.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=9.7, 4.0 Hz, 1H), 4.26-4.39 (m, 1H), 4.75-4.82 (m, 1H), 6.87-7.03 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H).

IR (neat): 3392, 2931, 2858, 2242, 1741, 1600, 1589, 1496, 1456, 1375, 1292, 1246, 1156, 1082, 1047, 909, 756, 692, 667, 510  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0083】実施例17

2-デカルボキシ-2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに7-ヨード-2-メチル-2-ヘプタノールを用いて実施例1(2)と同様にして2-デカルボキシ-2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0084】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)

$\delta$  ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.05-1.91 (m, 13H), 1.20 (s, 6H), 2.12-2.28 (m, 1H), 2.17 (dd, J=18.2, 7.5 Hz, 1H), 2.58-2.76 (m, 2H), 3.95-4.10 (m, 2H), 4.22-4.35 (m, 1H), 4.75 (ddd, J=6.8, 5.2, 1.7 Hz, 1H), 6.83-7.00 (m, 3H), 7.20-7.33 (m, 2H). IR (neat): 3436, 2931, 2858, 2240, 1747, 1601, 1589, 1497, 1472, 1363, 1288, 1251, 1115, 1050, 1007, 976, 940, 838, 812, 780, 754, 691, 670, 508  $\text{cm}^{-1}$ .

【0085】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm; 1.10-1.86 (m, 12H), 1.20 (s, 6H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.23 (dd, J=18.6, 9.3 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J=11.4, 8.3, 1.8 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J=18.6, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.00-3.21 (br, 2H), 4.07 (dd, J=9.7, 7.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=9.7, 4.0 Hz, 1H), 4.28-4.39 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 6.88-7.04 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H).

【0086】IR (neat): 3392, 2970, 2932, 2859, 2242, 1740, 1600, 1589, 1496, 1456, 1375, 1246, 1156, 1082, 1047, 907, 756, 693, 594, 510  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0087】実施例18

2-デカルボキシ-2-ニトロメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> (化合物3)

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに6-ヨード-1-ニトロヘキサンを用いて実施例1(2)と同様にして2-デカルボキシ-2-ニトロメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0088】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.1



6-1.83 (m, 12H), 2.12-2.25 (m, 1H), 2.18 (dd, J=18.3, 7.3 Hz, 1H), 2.59-2.74 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.34 (t, J=7.1 Hz, 2H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.74 (ddd, J=6.8, 5.2, 1.7 Hz, 1H), 6.83-7.01 (m, 3H), 7.21-7.36 (m, 2H)。

IR (neat): 2930, 2858, 2242, 1748, 1601, 1588, 1555, 1497, 1472, 1384, 1362, 1290, 1251, 1112, 1079, 1050, 1007, 976, 838, 780, 755, 692, 670, 599, 509  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0089】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm; 1.20-2.08 (m, 12H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.22 (dd, J=18.5, 9.1 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J=11.4, 8.4, 1.8 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J=18.5, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 3.06 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.22 (d, J=3.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, J=9.6, 7.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, J=9.6, 3.7 Hz, 1H), 4.27-4.40 (m, 1H), 4.35 (t, J=7.0 Hz, 2H), 4.75-4.85 (m, 1H), 6.89-7.04 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H)。

IR (neat): 3402, 2918, 2853, 2239, 1753, 1602, 1590, 1555, 1499, 1456, 1387, 1340, 1302, 1271, 1244, 1201, 1176, 1148, 1114, 1081, 1050, 898, 879, 814, 749, 726, 691, 598, 545, 507  $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 【0090】実施例19

2-デカルボキシ-2-メチルチオメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに6-ヨード-1-メチルチオヘキサンを用いて実施例1(2)と同様にして2-デカルボキシ-2-メチルチオメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0091】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3

H), 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.17-1.89 (m, 12H), 2.10 (s, 3H), 2.12-2.29 (m, 1H), 2.18 (dd, J=18.3, 7.4 Hz, 1H), 2.47 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.59-2.76 (m, 2H), 3.95-4.10 (m, 2H), 4.21-4.35 (m, 1H), 4.75 (ddd, J=6.8, 5.2, 1.6 Hz, 1H), 6.83-7.00 (m, 3H), 7.21-7.35 (m, 2H)。

IR (neat): 2929, 2857, 2241, 1748, 1601, 1588, 1497, 1472, 1362, 1288, 1251, 1115, 1050, 1007, 976, 838, 780, 754, 691, 670  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0092】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm; 1.21-1.84 (m, 12H), 2.08 (s, 3H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.23 (dd, J=18.5, 9.3 Hz, 1H), 2.47 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.65 (ddd, J=11.5, 8.4, 1.9 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J=18.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.19 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.41 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.07 (dd, J=9.7, 7.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=9.7, 3.8 Hz, 1H), 4.28-4.40 (m, 1H), 4.76-4.85 (m, 1H), 6.89-7.03 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H)。

IR (neat): 3370, 2926, 2850, 2240, 1748, 1601, 1589, 1499, 1468, 1456, 1370, 1340, 1302, 1292, 1238, 1197, 1175, 1147, 1081, 1048, 909, 881, 812, 748, 689, 545, 507  $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 【0093】実施例20

2-デカルボキシ-2-メチルスルフィニルメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

上記(1)で得た化合物(100mg)のメタノール-水(1.6:1)混合液(8.3ml)に過ヨウ素酸ナトリウム(59.9mg)を室温で加え、同温度で30分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液に水を加え酢酸エチルエステルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥の後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、2%酢酸エチルエステル-メタノールで精製して標記化合物(81mg)を得た。

【0094】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.22-1.84 (m, 12H), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.23 (dd,  $J=18.5, 8.9\text{Hz}$ , 1H), 2.54 (s, 3H), 2.55-2.79 (m, 4H), 3.79-3.99 (br, 2H), 4.07 (dd,  $J=9.6, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.11 (dd,  $J=9.6, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 4.27-4.38 (m, 1H), 4.72-4.82 (m, 1H), 6.88-7.03 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H)。

IR (neat): 3350, 2931, 2859, 2240, 1739, 1600, 1587, 1495, 1462, 1374, 1290, 1249, 1155, 1077, 1044, 942, 912, 757, 694, 511  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0095】実施例21

2-デカルボキシ-2-ヒドロキシ-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1

(2)において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに5-ヨード-1-ペンタノールを用いて実施例1(2)と同様にして2-デカルボキシ-2-ヒドロキシ-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0096】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm: 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.07-1.91 (m, 10H), 2.12-2.29 (m, 1H), 2.19 (dd,  $J=18.4, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 2.55-2.77 (m, 2H), 3.53-3.70 (m, 2H), 3.94-4.06 (m, 2H), 4.22-4.36 (m, 1H), 4.75 (ddd,  $J=6.9, 5.5, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.84-7.00 (m, 3H), 7.22-7.38 (m, 2H)。

IR (neat): 3401, 2931, 2858, 2241, 1748, 1601, 1589, 1497, 1472, 1387, 1362, 1302, 1289, 1251, 1114, 1078, 1007, 976, 940, 838, 812, 780, 754, 691, 670, 508  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0097】(2)上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.20-1.91 (m, 10H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.23 (dd,  $J=18.5, 9.$

3Hz, 1H), 2.64 (ddd,  $J=11.5, 8.4, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 2.74 (ddd,  $J=18.5, 7.3, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 3.32-3.55 (br, 2H), 3.61 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 4.07 (dd,  $J=9.6, 7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.13 (dd,  $J=9.6, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 4.25-4.38 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 6.88-7.05 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H)。

IR (neat): 3369, 2932, 2859, 2242, 1740, 1600, 1588, 1496, 1456, 1403, 1385, 1293, 1246, 1156, 1080, 1047, 909, 757, 693, 510  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0098】実施例22

2-デカルボキシ-2-ニトロ-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1

(2)において6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに5-ヨード-1-ニトロペンタンを用いて実施例1(2)と同様にして2-デカルボキシ-2-ニトロ-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0099】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm: 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 1.12-1.85 (m, 8H), 1.91-2.09 (m, 2H), 2.12-2.31 (m, 1H), 2.19 (dd,  $J=18.3, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 2.59-2.78 (m, 1H), 2.69 (dd,  $J=18.3, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 3.96-4.11 (m, 2H), 4.25-4.41 (m, 1H), 4.37 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.77 (ddd,  $J=6.8, 5.3, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.85-7.03 (m, 3H), 7.21-7.38 (m, 2H)。

IR (neat): 2953, 2931, 2858, 2241, 1748, 1601, 1588, 1555, 1497, 1472, 1384, 1362, 1290, 1251, 1114, 1079, 1050, 1007, 976, 838, 780, 755, 692, 671, 600  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0100】(2)上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.20-1.84 (m, 8H), 1.90-2.08

(m, 2H), 2. 15-2. 20 (m, 1H), 2. 23 (dd, J=18. 5, 9. 1Hz, 1H), 2. 66 (ddd, J=11. 4, 8. 3, 1. 8Hz, 1H), 2. 76 (ddd, J=18. 5, 7. 2, 1. 3Hz, 1H), 2. 70-2. 92 (br, 2H), 4. 09 (dd, J=9. 6, 6. 9Hz, 1H), 4. 13 (dd, J=9. 6, 3. 8Hz, 1H), 4. 28-4. 42 (m, 1H), 4. 35 (t, J=7. 0Hz, 2H), 4. 75-4. 84 (m, 1H), 6. 88-7. 05 (m, 3H), 7. 25-7. 36 (m, 2H)。

IR (neat): 3401, 2932, 2861, 2242, 1744, 1600, 1588, 1551, 1496, 1456, 1435, 1384, 1293, 1246, 1154, 1081, 1045, 908, 758, 694, 595, 511 cm<sup>-1</sup>。

#### 【0101】実施例 23

2-デカルボキシ-2-アセトアミドメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub>

(1) 実施例 1 (1) で得た化合物を用い、実施例 1

(2) において 6-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ヘキサンの代わりに 6-ヨード-1-アセトアミドヘキサンを用いて実施例 1 (2) と同様にして 2-デカルボキシ-2-アセトアミドメチル-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル) エーテルを得た。

【0102】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm; 0. 10 (s, 3H), 0. 12 (s, 3H), 0. 14 (s, 3H), 0. 15 (s, 3H), 0. 89 (s, 9H), 0. 91 (s, 9H), 1. 09-1. 89 (m, 12H), 1. 96 (s, 3H), 2. 08-2. 28 (m, 1H), 2. 17 (dd, J

=18. 3, 7. 4Hz, 1H), 2. 55-2. 75 (m, 2H), 3. 10-3. 30 (m, 2H), 3. 94-4. 08 (m, 2H), 4. 22-4. 36 (m, 1H), 4. 75 (ddd, J=6. 8, 5. 1, 1. 6Hz, 1H), 5. 31-5. 58 (br, 1H), 6. 83-7. 03 (m, 3H), 7. 21-7. 34 (m, 2H)。

IR (neat): 3295, 3079, 2930, 2857, 2240, 1748, 1652, 1601, 1588, 1556, 1497, 1472, 1363, 1290, 1251, 1110, 1079, 1050, 1007, 976, 838, 780, 754, 691, 670, 601 cm<sup>-1</sup>。

【0103】(2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例 1 (3) と実質的に同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm; 1. 20-1. 85 (m, 12H), 1. 98 (s, 3H), 2. 17-2. 36 (m, 1H), 2. 24 (dd, J=18. 5, 9. 1Hz, 1H), 2. 68 (ddd, J=11. 3, 8. 2, 1. 8Hz, 1H), 2. 74 (ddd, J=18. 5, 7. 3, 1. 3Hz, 1H), 2. 85-3. 35 (m, 4H), 4. 08 (dd, J=9. 7, 6. 9Hz, 1H), 4. 13 (dd, J=9. 7, 4. 4Hz, 1H), 4. 28-4. 39 (m, 1H), 4. 79 (ddd, J=6. 9, 4. 4, 1. 8Hz, 1H), 5. 67-5. 81 (br, 1H), 6. 88-7. 02 (m, 3H), 7. 24-7. 34 (m, 2H)。

IR (neat): 3307, 2930, 2857, 2240, 1742, 1651, 1600, 1588, 1559, 1496, 1456, 1371, 1293, 1246, 1155, 1081, 1045, 909, 756, 693, 598, 509 cm<sup>-1</sup>。

フロントページの続き

(72) 発明者 田名見 亨  
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 田中 英雄  
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 島崎 洋一  
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 小野 直哉  
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製薬株式会社内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**